

## Алкилирование 3-полифторалкилхиноксалин-2-онов и 4-полифторалкилпиримидин-2-онов

Иванова А.Е., Худина О.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И.

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, 620990,  
ул. С.Ковалевской/ Академическая, 22/20, Екатеринбург. Факс: 343 374 5954;  
E-mail: ivanova@ios.uran.ru

3-Полифторалкил-1,2-дигидрохиноксалин-2-оны реагируют с (4-бромбутил)ацетатом с образованием региоизомерных N-(4-ацетоксибутил)хиноксалин-2-онов и O-(4-ацетоксибутоксид)хиноксалинов в соотношении 2:1. Реакции алкилирования 4-полифторалкилпиримидин-2-онов с йодистым метилом, (4-бромбутил)ацетатом проходят региоспецифично с образованием 2-алкоксипиримидинов. Строение синтезированных продуктов установлено с привлечением методов РСА, спектроскопии ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$ , хромато-масс-спектрометрии.

### Введение

Алкилирование гетероциклических оснований остатками, моделирующими ациклические фрагменты сахаров, приводит к образованию биологически активных веществ. Ярким примером успешного применения продуктов этих реакции являются противовирусные лекарственные препараты: ацикловир и ганцикловир.

В литературе широко представлены реакции алкилирования гетероциклических оснований сахарами. Однако они затрагивают только небольшой ряд фторированных гетероциклов.

Нами в качестве гетероциклических оснований были выбраны 3-полифторалкил-1,2-дигидрохиноксалин-2-оны<sup>1</sup> и 4-полифторалкил-1Н-пиримидин-2-оны. Среди нефторированных хиноксалинов имеются вещества, обладающие противовоспалительной<sup>2</sup> и противораковой<sup>3</sup> активностью, а их ациклические производные (аналоги ацикловира) проявляют активность против вируса гепатита В (HBV)<sup>4</sup> и ингибируют вирус иммунодефицита человека (HIV-1). Аналоги фторурацилов, 4-фторалкилпиримидин-2-оны, имеющие одну карбонильную группу, практически не были использованы в качестве субстратов для получения неприродных нуклеозидов. Известен только 4,6-дифторпиримидин-2-он<sup>5</sup>, алкилированный по атому азота остатком рибозы и являющийся ингибитором метилирования ДНК.

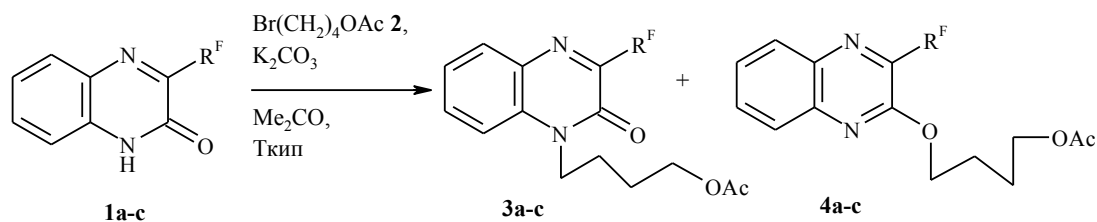
### Результаты и обсуждения

#### Алкилирование 3-полифторалкил-хиноксалин-2-онов

Нами изучено введение бутилацетатного остатка, моделирующего фрагмент сахара, в амбидентные 3-полифторалкил-1,2-дигидрохиноксалин-2-оны **1a-c**, имеющие два неэквивалентных центра (эндоциклический атом азота и экзоциклический атом кислорода), по которым возможно алкилирование.

Для алкилирования хиноксалинонов **1** наиболее приемлемыми оказались следующие условия: кипячение в ацетоне с (4-бромбутил)ацетатом **2** в присутствии сухого карбоната калия (схема 1). Такие условия обеспечивают одностадийное протекание реакции с промежуточным образованием калиевых солей хиноксалинонов **1**, которые *in situ* реагируют с (4-бромбутил)ацетатом **2**. Найдено, что в условиях реакции из хиноксалин-2-онов **1a-c** образуются два типа продуктов **3a-c** и **4a-c** в соотношении 2:1 (схема 1), которые были выделены из реакционной массы с помощью колоночной хроматографии.

Для установления региоизомерного строения полученных соединений **3a-c** и **4a-c** эффективным оказался метод ИК спектроскопии. Так, соединения **3a-c** идентифицированы как N-замещенные изомеры, поскольку в их ИК спектрах присутствуют две полосы поглощения карбонильных групп (ацетатной группы в области  $\sim 1730 - 1740 \text{ см}^{-1}$  и лактамной группы в интервале  $1665 - 1675 \text{ см}^{-1}$ ). Найдено, что маслообразные продукты **4a-c** имеют строение O-замещенных изомеров, так как в их ИК спектрах наблюдается только одна полоса поглощения



1,3,4: R<sup>F</sup> = CF<sub>3</sub> (a), (CF<sub>2</sub>)<sub>4</sub>H (b), C<sub>4</sub>F<sub>9</sub> (c)

Схема 1. Алкилирование 3-полифторалкил-1,2-дигидрохиноксалин-2-онов (4-бромбутил)ацетатом

карбонильной группы - ацетатного остатка при 1740  $\text{см}^{-1}$ .

Хромато-масс-спектрометрия также оказалась информативной для определения региоизомерного строения продуктов **3**, **4**. Нами обнаружено, что все масс-спектры О-региоизомерных соединений **4** характеризуются присутствием пика  $[\text{M} - \text{OC}_4\text{H}_7\text{OC}=\text{OCH}_3]^+$  в отличие от N-региоизомерных гетероциклов **3**.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  полученных нами региоизомерных продуктов **3**, **4** наблюдаются различия в сигналах метиленовых протонов, связанных с гетероатомом (N или O) хиноксалина. Так,  $\text{NCH}_2$ -группа наблюдается в  $\text{CDCl}_3$  в виде триплетного сигнала с КССВ 7.5 Гц в области 4.33-4.34 м.д., а  $\text{OCH}_2$ -группа – в виде триплетного сигнала с меньшей величиной КССВ 6.1 -6.2 Гц в более слабом поле при 4.59-4.62 м.д..

Рентгеноструктурное исследование кристаллов соединения **3b** подтвердило правильность отнесения этого соединения к N-изомерному ряду, в котором сохраняется карбонильная группа (измеренная длина связи  $\text{C}(2)\text{-O}(1) = 1.214(2) \text{ \AA}$  соответствует двойной связи  $\text{C}=\text{O}$ ) (рис 1). Атомы углерода и азота, участвующие в образовании хиноксалинового гетероцикла, практически расположены в одной плоскости, наибольшее отклонение от усредненной плоскости хиноксалина для атома  $\text{C}(3)$  равно 0.038  $\text{\AA}$ , при этом 4-ацетоксибутильный и октафторбутильный заместители повернуты в разные стороны относительно плоскости гетероцикла.

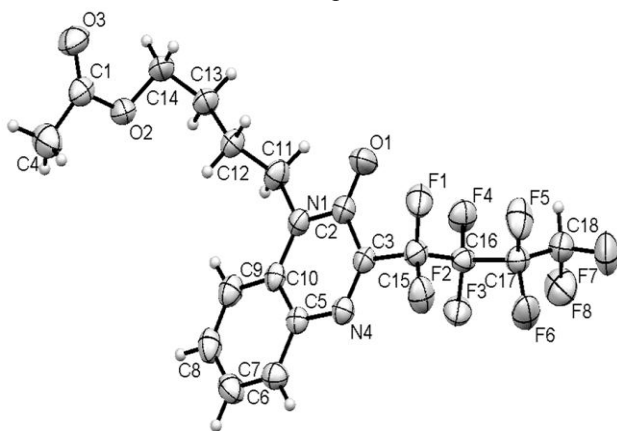


Рис.1. Молекулярная структура 1-(4-ацетоксибутил)-3-(1,1,2,2,3,3,4,4-октафторбутил)-1H-хиноксалин-2-

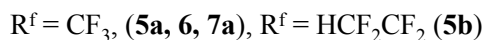
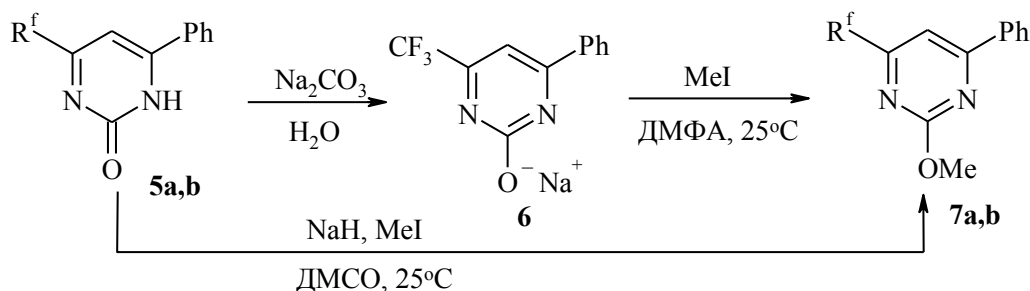


Схема 2. Метилирование 4-полифторалкил-1H-пиримин-2-онов

она **3b**

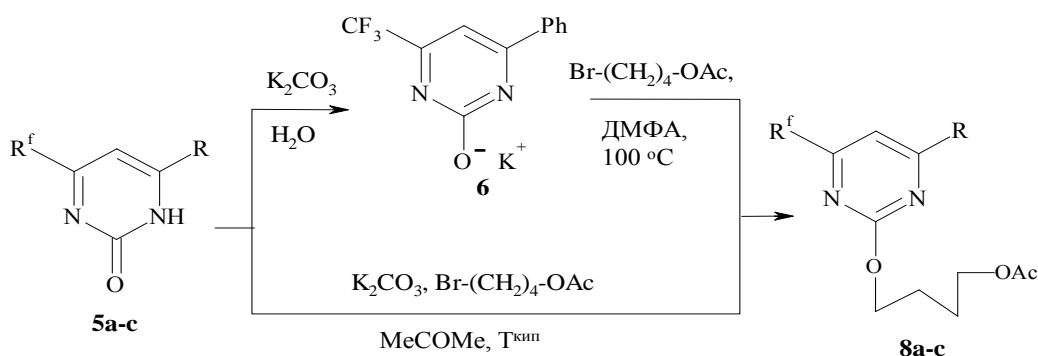
Таким образом, нами установлено, что при алкилировании фторалкилсодержащих хиноксалин-2-онов (4-бромбутил)ацетом конкурентными являются два процесса: О- и N-алкилирование с преобладанием последнего.

### Алкилирование 4-полифторалкил-пиримидин-2-онов

4-Полифторалкил-6-алкил(арил)пиримидин-2-оны **5** имеют три неэквивалентных центра (два эндоциклических атома азота (N(1) и N(3)) и экзоциклический атом кислорода), способные вступать в реакцию алкилирования (схема 2). С целью выявления наиболее активного реакционного центра пиримидинов **5**, прежде всего нами были изучены реакции алкилирования соединений **5** йодистым метилом.

Реакцию метилирования гетероциклов **5** проводили в присутствии карбоната натрия, гидрида натрия или этилата натрия. Оказалось, что даже многочасовое нагревание пиримидинона **5** с йодистым метилом в присутствии этилата натрия не приводило к полной конверсии исходных реагентов, но в присутствии карбоната натрия или гидрида натрия реакция шла одинаково хорошо, приводя к образованию продуктов алкилирования **7**. Первоначально мы выделяли натриевые соли пиримидинов **6**, которые далее вводили в реакцию метилирования. Однако впоследствии было найдено, что разделение стадий с выделением промежуточных солей **6** не сказывается существенным образом на выходе целевых продуктов **7**, а только лишь усложняет и увеличивает число химических операций. В результате найдено, что наиболее подходящими условиями для синтеза соединений **7** является одностадийный метод — выдерживание исходных пиримидинов **5** с йодистым метилом при комнатной температуре в ДМФА в присутствии карбоната натрия или в ДМСО с гидридом натрия, поскольку эти условия обеспечивают выход целевых продуктов 74-83 % (схема 2).

Строение соединения **5a**, и в частности, положение метильной группы доказано данными ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Значение химического сдвига 55.44 м.д.



**5, 8:** R<sup>f</sup> = CF<sub>3</sub>, R = Ph (**a**), R<sup>f</sup> = HCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>, R = Bu (**b**), R<sup>f</sup> = C<sub>4</sub>F<sub>9</sub>, R = Me (**c**)

**Схема 3.** Алкилирование 4-полифторалкил-1H-пиримидин-2-онов (4-бромбутил)ацетатом

характерно для OCH<sub>3</sub> заместителя, в то время как в N-метилированных продуктах сигналы метильной группы сдвинуты в сильное поле более чем на 20 м.д. по сравнению с O-изомерами.

Для установления региоизомерного строения продуктов **7** информативными оказались данные ИК-спектроскопии. Так, в ИК спектрах соединений **7a,b** не фиксируется полоса поглощения карбонильной лактамной группы, в отличие от спектров исходных пиримидинов **5**, в которых она регистрируется в области 1660-1685 см<sup>-1</sup>.

Таким образом, нами установлено, что алкилирование пиримидинов **5** йодистым метилом проходит только по экзоциклическому атому кислорода с образованием O-метилзамещенных продуктов **7** (схема 2).

Для введения в пиримидины **5a-c** бутилацетатного заместителя с целью получения ациклических аналогов неприродных нуклеозидов нами был использован такой же синтетический прием (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ДМФА), что и при метилировании (схема 3). Однако оказалось, что реакция с (4-бромбутил)ацетатом не проходит при комнатной температуре. Найдено, что наиболее приемлемыми для получения продуктов **8** являются следующие условия: либо поэтапное прибавление водного карбоната калия для получения соли **6** с последующим её нагреванием в ДМФА при 100 °C с (4-бромбутил)ацетатом, либо одnoreакторный метод, в ходе которого исходное основание **5** кипятят в ацетоне с (4-бромбутил)ацетатом в присутствии карбоната калия.

Для установления региоизомерного строения соединений **8a-c** нами были использованы те же методы, что и для метилированных продуктов **7**. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C соединения **8a** сигнал при 67.81 м.д. свойствен для атома углерода O-CH<sub>2</sub> фрагмента бутилацетатного заместителя. ИК спектры соединений **8a-c** не содержат полос поглощения, характерных для колебаний карбониллов лактамных групп.

Отсюда можно сделать вывод, что реакции 4-полифторалкилпиримидин-2-онов **5** с (4-бромбутил)ацетатом имеют O-региоспецифичную направленность.

Авторы статьи<sup>6</sup> при алкилировании 4-трифторалкил-6-метилпиримидин-2-онов йодистым метилом и аллилбромидом получили смесь N(1)- и O-алкилированных продуктов. Однако при отсутствии заместителя в положении 6 пиримидина выделяли только N-региоизомер. Нами было найдено, что при использовании в качестве исходного реагента 4-трифторалкил-6-фенилпиримидина **5a** алкилирование метилиодидом идет региоспецифично по кислороду с образованием только O-региоизомера, что может быть обусловлено стерическим эффектом фенильного заместителя. При алкилировании объемным алкилирующим агентом (4-бромбутил)ацетатом пиримидинов **5** даже короткий метильный заместитель в положении 6 препятствует образованию N(1)-(4-ацетоксибутил)-замещенных продуктов, и реакция проходит региоспецифично по атому кислорода лактамного фрагмента.

В случае 3-полифторалкилсодержащих хиноксалинонов N- и O-алкилированные хиноксалиноны образуются в соотношении 2:1. Преобладание N-региоизомера можно объяснить стерическим и электроноакцепторным влиянием, создаваемым соседним фторалкильным заместителем, при O-алкилировании хиноксалинонов.

## Библиографический список

- 1 Ishikawa N., Sasaki S. // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. **1977**. 50. 2164.
- 2 Ismail M. M., Ammar Y. A., Ibrahim M. K., El-Zahaby H. S., Mahmoud S. // *Arzneimittel-Forschung*. **2005**. 55. 738.
- 3 Hazeldine S. T., Polin L., Kushner J., Paluch J., White K., Edelstein M., Palomino E., Corbett T. H., Horwitz J. P., // *Journal of Medicinal Chemistry*. **2001**. 44. 1758; Fisherman J. S., Osborn B. L., Chun H. G., Plowman J., Smith A. C., Christian M. C., Zaharko D. S., Shoemaker R. H. // *Investigational New Drugs*. **1993**. 11. 1.
- 4 Ashry E. S. H. El, Abdel – Rahman A. A. H., Rashed N., Rasheed H. A. // *Pharmazie*. **1993**. 54. 893.
- 5 US Pat. 2003012051; *Chemical Abstracts*. **2003**. 138. 163514.
- 6 Zanatta N., Faoro D., Fernandes L.S., Brondani P.B., Flores D.C., Flores A.F.C., Bonacorso H.G., Martins M.A.P. // *European Journal of Organic Chemistry*. **2008**. 34. 5832-5838.